Aus der Universitäts-Hautklinik in Marburg.
Direktor: Professor Dr. A. Ruete.

Der Einfluß der Schilddrüsenhormone auf den anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg,

vorgelegt von

HANS-WERNER STIETZEL
aus Cuxhaven

Marburg, 1939

Angenommen von der Medizinischen Fakultät zu Marburg
am 26. Mai 1939

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Professor Dr. Ruete

D 4



Sonderabdruck aus „Zeitschrift für Immunitätsforschung“,
Band 96, Heft 3/4. 1939.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547922_0085

Obwohl die Rolle der Schilddrüse bei der Anaphylaxie geklärt zu sein scheint, nämlich, daß die Schilddrüsenhormone schockverstärkend wirken, erschien uns ein neuerliches Eingehen auf diese Frage notwendig, seitdem Spinelli nachwies, daß der Uterus thyreodektomierter Meerschweinchen die gleiche anaphylaktische Kontraktion zeigte wie derjenige von Normaltieren. Dieser Widerspruch dürfte sich wahrscheinlich durch die prinzipielle Methodenverschiedenheit bei dem Nachweis der Schockgröße erklären lassen. Die weitaus meisten Untersucher (Haag, Blom, Fleisher) bedienten sich vorwiegend willkürlich motorischer Aeußerungen des Versuchstieres (Putzbewegungen, Kratzen, Krämpfe), um eine Vorstellung über die Schwere des Schocks zu gewinnen. Durch die Arbeiten von Haag und seinen Mitarbeitern, die zu ihren Untersuchungen das genannte Maßverfahren heranzogen und hiermit ältere Befunde erneut bestätig-

ten, ist die schockverstärkende Wirkung der Schilddrüse geradezu zu einem feststehenden Begriff geworden, der unbedingt korrigiert werden muß.

Es darf nämlich nicht vergessen werden, daß die Ueberfunktion der Schilddrüse, abgesehen von ihrem unbestreitbaren Einfluß auf das autonome System, die willkürliche Motorik ungeheuer steigert. Es ist daher nicht verwunderlich, daß ein Tier, dessen willkürliche Reflexe man durch Zufuhr von Schilddrüsenhormonen erhöht erregbar gemacht hat, in seiner Motorik leichter auf die anaphylaktische Noxe anspricht als ein Tier mit normaler Schilddrüsenfunktion.

Der anaphylaktische Schock ist nun aber in erster Linie eine Krise des autonomen Nervensystems und erst als Zweitfolge zieht er die Willkürbewegungen in Mitleidenschaft. Es ist daher unzweckmäßig und vielleicht unstatthaft, wenn man von der Stärke willkürlicher Bewegungen auf die Schockgröße schließt, insbesondere wenn es gilt, die pro- oder antiallergische Wirkung von Stoffen zu ermitteln, die von sich aus schon das willkürliche Nervensystem beeinflussen.

Die Arbeit von Spinelli gab also in diesem Zusammenhang und in dieser Hinsicht zu denken, da dieser Autor fand, daß autonom innervierte Organe als Prädilektionsorte der allergischen Reaktion durch die Schilddrüse in ihrer anaphylaktischen Erregbarkeit nicht verändert werden. Wir untersuchten deshalb die Wirkung des „Elityran", eines Gesamtextraktes der Schilddrüse, auf den Schockablauf beim Meerschweinchen, und zwar im anaphylaktischen Temperatursturz, der als Folge eines Vasomotorenkollapses — also einer rein autonomen Aeußerung — zu werten ist. Dabei hielten wir uns an die von Pfeiffer und Mita 1910 angegebene Methodik, wonach aus dem Absinken der Rektaltemperatur und der Zeit bis zur Rückkehr zur Norm die Größe des Schocks berechnet wird. Vorbedingung für die Brauchbarkeit dieser Maßmethode ist nur eine Versuchsanordnung, die den Ausgang des Schocks in Erholung oder subakuten Tod gewährleistet. Ferner wurde nach der gleichen Methode die schockhemmende Wirkung des Vitamins C[1]) (Hochwald) studiert und mit derjenigen des „Elityran"[1]) verglichen. Schließlich kombinierten wir „Elityran"

1) „Elityran" und „Cantan" wurde uns freundlicherweise von der I.G. Farben-Industrie zur Verfügung gestellt.

mit „Cantan“, um eine denkbare gegenseitige Beeinflussung dieser Stoffe und deren Einwirkung auf den Schock zu prüfen.

Es wurden Vorversuche ausgeführt, um die Exaktheit der Methode zu erproben und die Dosis zu ermitteln, die sicher einen Schock von ausreichender Stärke mit Ausgang in Erholung hervorrief. Die Tiere wurden alle 15 Minuten von der Reinjektion an bis zur Rückkehr zur Norm mit eigens angefertigten Thermometern (Meßbereich 25—40°) rektal gemessen. Die schockauslösende Injektion gaben wir nicht, wie allgemein üblich, intrakardial, wobei unkontrollierbare Schädigungen gesetzt werden können, sondern wählten die intraperitoneale Einverleibung. Darauf wurde eine größere Gruppe von Meerschweinchen mit 0,1 ccm Pferdeserum Behring intraperitoneal sensibilisiert und nach 21 Tagen mit 2,0 ccm Pferdeserum i.p. reinjiziert. Die Hälfte der Tiere erhielt in der 2. und 3. Woche der Sensibilisierungszeit jeden 2. Tag 0,1 ccm „Elityran“ i.p.

Die Auswertung der Vorversuche zeigte die Zuverlässigkeit der Methode, jedoch keine eindeutigen Ergebnisse über die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Schock. Für die Hauptversuche wurden daher größere Versuchsreihen und höhere Dosen „Elityran“ genommen.

Versuchsanordnung.

Alle Meerschweinchen (Durchschnittsgewicht 300 g) wurden einheitlich im Abstand von 3 Tagen mit zweimal 0,1 ccm Pferdeserum intraperitoneal sensibilisiert und nach 21 Tagen i.p. mit 2,0 ccm Pferdeserum reinjiziert. Das Gewicht wurde alle 6 Tage kontrolliert.

Serie I: 20 Tiere; jeden 2. Tag nach Sensibilisierung 0,2 ccm „Elityran“ i.p.

Serie II: 20 Tiere; jeden 2. Tag 20 mg l-Askorbinsäure i.p., $1^1/_2$ und $^1/_2$ Stunde vor Reinjektion 100 mg und 200 mg l-Askorbinsäure i.p.

Serie III: 20 Tiere; jeden Tag abwechselnd 0,2 ccm „Elityran“ und 20 mg l-Askorbinsäure i.p.; außerdem die gleiche Menge Askorbinsäure vor der Reinjektion wie Serie II.

Kontrollen: 30 Tiere; außer Sensibilisierung und Reinjektion unbehandelt.

Die Schockauslösung wurde für behandelte Tiere und Kontrollen gleichzeitig vorgenommen, um alle Fehlerquellen (Haag: Luftdruckschwankungen) auszuschließen und um einen wirklichen Vergleich zwischen vorbehandelten Tieren und Kontrollen zu ermöglichen. Die Größe des Temperatursturzes wurde der Uebersichtlichkeit halber nach dem Beispiel von Pfeiffer in ganzen Zahlengrößen für Minuten und $^1/_{10}$ Grad angegeben. Die Berechnung der Schockgrößen erfolgte als Dreiecksinhalt, in dem die Dauer der Untertemperatur die Grundlinie und die Größe der Temperaturabnahme die Höhe darstellt. Diese Berechnung findet Anwendung bei Ausgang in Erholung, während bei tödlichem Erfolg die Schockgröße nach einer anderen empirisch gefundenen Formel errechnet wird (Mita).

Die Ergebnisse der Hauptversuchsreihe fassen wir in den folgenden drei Tabellen zusammen:

Tabelle I.

Serie I: Behandlung mit Elityran i.p. Barometerstand: 748 mm, Tendenz: fallend. Gewichtsbewegung: + 3,1 Proz. Sämtliche Tiere am gleichen Tag reinjiziert.

	Tier-No.	Temperatursturz in Min. u. $^1/_{10}$ Grad	Schockgröße	Verhalten der Tiere
Behandelte Tiere	74	120/15	900	
	77	90/12	540	deutl. Schock
	67	90/9	405	
	69	75/4	150	† nach 36 Stunden
	75	137/26	1 780	† nach 45 Stunden
	66	360/62	11 160	schwerer Schock
	90	95/22	1 045	† nach 24 Stunden
	80	120/17	1 020	
	79	420/52	10 920	
	71	113/12	740	deutlicher Schock
	84	205/27	2 270	
	76	120/16	960	† nach 30 Stunden
	65	105/19	1 000	
	68	95/17	810	schwerer Schock
	82	115/23	1 320	deutlicher Schock
		Durchschn. Schockgröße:	**2 334**	
Kontrollen	11	1020/57	29 070	schwerer Schock
	12	660/92	30 360	schwerer Schock
	13	420/22 †	45 380	† nach 7 Stunden
	14	280/43 †	43 980	† nach 4 Std. 40 Min.
	15	180/20	1 800	
	16	170/30	2 550	
	17	180/25	2 250	
	18	250/49	6 125	deutlicher Schock
	19	305/48	7 320	deutlicher Schock
		Durchschn. Schockgröße:	**18 795**	

Beurteilung.

Bei der Betrachtung der Tabelle I ergibt sich, daß von einer Schockverstärkung durch die Schilddrüsenhormone nicht gesprochen werden kann; im Gegenteil fand sich eine deutliche Hemmung des Schockablaufs. Graduell kommt sie der Schockabschwächung bei den mit Askorbinsäure behandelten Tieren der Serie II (Tabelle II) sehr nahe. Die Serie III, in der „Elityran" mit Vitamin C kombiniert wurde, hatte die relativ niedrigsten Schockwerte (Tabelle III). Ob sich bei dieser Gruppe die

Tabelle II.

Serie II: Behandlung mit Cantan i.p. Barometerstand: 750 mm, Tendenz: leicht steigend. Gewichtsbewegung: + 5 Proz. Sämtliche Tiere am gleichen Tag reinjiziert.

	Tier-No.	Temperatursturz in Min. u. $^{1}/_{10}$ Grad	Schockgröße	Verhalten der Tiere
Behandelte Tiere	28	45/8	180	
	29	75/8	300	
	30	105/4	210	
	31	90/10	450	
	32	165/25	2 063	
	33	135/17	1 145	
	36	180/17	1 530	
	37	195/20	1 950	
	38	135/18	1 215	
	39	165/29	2 390	
	40	150/27	2 025	
	42	90/10	450	
	44	300/28	4 200	
	27	150/16	1 200	
	21	420/46	9 660	deutlicher Schock
	34	275/46	6 325	deutlicher Schock
	35	75/15	560	
	43	120/17	1 020	
	41	295/35	5 160	deutlicher Schock
		Durchschn. Schockgröße:	**2 212**	
Kontrollen	1	120/31	1 860	deutlicher Schock
	2	220/42	4 620	schwerer Schock
	3	1200/46	27 600	schwerer Schock
	4	210/47	4 935	schwerer Schock
	5	90/19	855	
	6	240/47	5 640	schwerer Schock
	7	300/62	9 300	schwerer Schock
	8	195/28	2 730	deutlicher Schock
	9	300/45	6 750	schwerer Schock
		Durchschn. Schockgröße:	**7 143**	

schockhemmende Wirkung durch die kombinierte Behandlung summierte, oder ob die geringe Gewichtsabnahme (Haag) die Ursache war, ist noch ungeklärt.

Es ergeben sich also bei der von uns vorgenommenen Schockbeurteilung nach dem Verhalten autonom innervierter Organe völlig andere Befunde, die besagen, daß die behauptete schockverstärkende Wirkung der Schilddrüse ein Trugschluß ist.

Um den Einfluß der Schilddrüsenhormone auf den Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion näher charakterisieren und viel-

Tabelle III.

Serie III: Behandlung mit Elityran und Cantan. Barometerstand: 751,9 mm, Tendenz: fallend. Gewichtsbewegung: —1,7 Proz. Sämtliche Tiere am gleichen Tag reinjiziert.

	Tier-No.	Temperatursturz in Min. u. $^1/_{10}$ Grad	Schockgröße	Verhalten der Tiere
Behandelte Tiere	51	220/21	2 310	
	48	180/20	1 800	
	53	120/24	1 440	
	57	140/9	630	
	55	115/11	630	
	60	135/20	1 350	
	59	115/21	1 205	
	52	215/32	3 440	
	50	95/14	665	
	56	155/16	1 240	
	63	135/18	1 215	
	47	255/31	3 900	leichter Schock
	45	135/27	1 820	
	46	240/30	3 600	
	64	140/19	1 330	
	58	200/23	2 300	
	61	115/8	460	
	49	75/19	710	
	54	255/29	3 700	leichter Schock
		Durchschn. Schockgröße:	**1 776**	
Kontrollen	111	318/41	6 520	schwerer Schock
	112	155/22	1 705	
	113	135/31	2 090	deutlicher Schock
	114	155/32	2 480	deutlicher Schock
	115	215/20	2 150	
	116	125/18	1 125	
	117	330/62	10 230	schwerer Schock
	118	340/56	9 520	schwerer Schock
	119	435/60	13 050	schwerer Schock
		Durchschn. Schockgröße:	**5 430**	

leicht erklären zu können, untersuchten wir im Hinblick auf die bekannten Arbeiten Hochwalds den Einfluß des „Elityrans“ auf die Globulinfraktionen. Da der genannte Autor die Globulinvermehrung als einen wesentlichen Faktor der hyperergischen Reaktionslage ansieht und andererseits König bei menschlichen Thyreotoxikosen eine einwandfreie Senkung der Globuline feststellen konnte, war von dieser Untersuchung eine Klärung der Frage zu erwarten.

Versuchsanordnung.

Wir benutzten zu unseren nephelometrischen Untersuchungen die von Albus modifizierte Plötnersche Methode. 20 Meerschweinchen im Durch-

schnittsgewicht von 300 g wurden morgens nüchtern intrakardial punktiert und ihnen ca. 2 ccm Blut entnommen. Das Blut wurde sofort zur Serumgewinnung verarbeitet, darauf der prozentuale Gesamteiweißgehalt mit dem Eintauchrefraktometer von Zeiss bestimmt. Eine Serumverdünnung von 1:1000 wurde in 4 Sättigungsstufen mit Ammonsulfat gefällt und die relativen Globulintrübwerte bestimmt nach den Angaben von Uebemann. Da es nötig ist, wie König gezeigt hatte, den Globulinwert immer in Beziehung zu setzen zu dem Gesamteiweiß, wurde jeweils dieser Quotient errechnet und dann von allen Tieren ein Mittelwert gefunden.

10 dieser Tiere wurden 14 Tage lang jeden zweiten Tag mit 0,2 ccm „Elityran“ intraperitoneal gespritzt; — die gleiche Menge hatten wir bei unseren Schockversuchen gegeben. Dann wurden die Tiere intrakardial punktiert und die Globulinbestimmungen durchgeführt. 10 Tiere blieben zur Kontrolle unbehandelt und wurden zu den gleichen Zeitpunkten mit derselben Methode untersucht.

In den folgenden Abbildungen sind die gefundenen Mittelwerte einer graphischen Darstellung zugrunde gelegt worden. Die Ordinate ist durch den Quotienten $\frac{\text{relat. Glob.Trübwert}}{\text{Proz. Serumeiweiß}}$ unterteilt, auf der Abszisse sind die Sättigungsstufen des fällenden Ammonsulfats abgetragen.

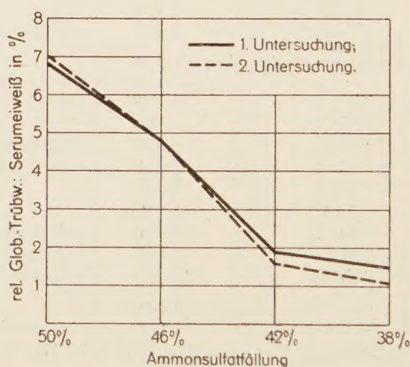


Abb. 1. Kontrolltiere.

Die Betrachtung der Kurven läßt eindeutig eine Vermehrung der Globulinfraktionen bei den mit „Elityran“ behandelten Tieren erkennen. Die Globulinsteigerung, die in allen Fraktionen zum Ausdruck kommt, zeigt ein besonders starkes Ausmaß in der 46proz. Ausfällung. Damit läßt sich die schockhemmende Wirkung des „Elityrans“ nicht mit einer Globulinverminderung erklären.

Die Abweichung von Königs Befunden läßt sich vielleicht mit der unphysiologischen Art der Zuführung des Hormonkomplexes im Tierversuch

erklären. Dagegen verlangen die Befunde Fliederbaums, der nach Thyreogengaben eine Verringerung des Eiweiß- und Globulingehaltes im Plasma fand — wenn sie unter Berücksichtigung des jeweiligen Gesamteiweißgehaltes gewonnen sind —, eine Nachprüfung.

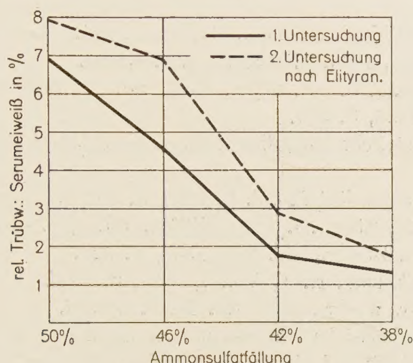


Abb. 2. Mit Elityran behandelte Tiere.

Die von uns gefundene Globulinvermehrung nach „Elityran" wird gestützt von Storz, der bei seinen Arbeiten über die Blutgerinnung Globulinvermehrung nach demselben Präparat beobachtete.

Ob die Schockhemmung allgemein durch die Negativierung des Redoxpotentials zustandekommt, wie sie Hochwald für die Askorbinsäure annimmt, erscheint nach unseren Ergebnissen fraglich, da es sich bei dem Schilddrüsenextrakt um einen nichtreduzierenden Stoff handelt.

Zusammenfassung.

1) Mit Hilfe einer objektiven Maßmethode des anaphylaktischen Schocks, die sich auf die spezifische Temperatursenkung stützt, wird festgestellt, daß die Schilddrüsenhormone den Schock nicht verstärken, sondern hemmen. Der Grad der Schockabschwächung entspricht der Wirkung der Askorbinsäure, deren antiallergischer Einfluß bestätigt wird.

2) Die Untersuchung der Globulinfraktionen nach Behandlung mit „Elityran" ergibt eine Steigerung der Serumglobuline.

Dadurch ist die Ansicht über ein Parallellaufen von Schockhemmung und Globulinsenkung in Frage gestellt.

Schrifttum.

Albus, siehe Uebemann.
Blom, Ztschr. f. Immunitätsf., Bd. 83, 1934, S. 373.
Fleischer, Moyer und Wilhelmj, Ztschr. f. Immunitätsf., Bd. 51, 1927, S. 115.
Fliederbaum, Polskie Arch. Med., Bd. 14, S. 891.
Haag, Klin. Wschr., 1933, S. 1091 ff., s. a. Blom.
Hochwald, Ztschr. f. d. ges. exper. Med., Bd. 97, 1936, S. 433.
— Klin. Wschr., 1936, S. 894.
König, Nephelometrische Globulinuntersuchungen bei Hyperthyreosen. Marburg 1938.
Mita, Ztschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 1910, S. 297 ff.
Pfeiffer und Mita, Ztschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, S. 410.
Plötner, Biochem. Ztschr., Bd. 286, 1936, S. 128.
Spinelli, Riv. Pat. sper. N. s., Vol. 1, 1934, p. 23 ff.
Storz, Dtsch. med. Wschr., 1933, No. 45, S. 1699 ff.
Uebemann, Experimentelle Untersuchungen am Menschen über den Einfluß reduzierender Stoffe auf die Serumglobuline. Marburg 1939.

LEBENSLAUF.

Am 26. März 1914 wurde ich als Sohn des Musiklehrers Richard Stietzel und seiner Frau Frieda, geb. Hagen, in Cuxhaven geboren. Nach 4jähriger Grundschulzeit besuchte ich von Ostern 1924 bis Ostern 1933 das humanistische Gymnasium in Cuxhaven. Nach der Reifeprüfung begann ich an der Philipps-Universität in Marburg das Studium der Philologie mit „Leibesübungen" als Hauptfach. Ab Sommersemester 1934 ließ ich mich in der Medizinischen Fakultät einschreiben und legte am 25. März 1935 den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. Im Sommer 1935 studierte ich ein Ost-Semester in Königsberg. Ab Wintersemester 1935/36 war ich in Freiburg/Br. immatrikuliert, wo ich am 3. April 1936 die ärztliche Vorprüfung mit „sehr gut" bestand. Nach einem weiteren klinischen Semester dort belegte ich im Wintersemester 1936/37 und im Sommersemester 1937 in München, von wo ich im Herbst 1938 zum Staatsexamen nach Marburg zurückkehrte. Dieses bestand ich am 1. Februar 1939 mit „sehr gut". Seitdem bin ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Becher, Boeminghaus, Claussen, Dabelow, Dittler, Foerster, Gremels, Grüneisen, Grueter, Kehrer, Klewitz, Kretschmer, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Winkler;

in Königsberg: Heiß, Schwarz, Weiß.

in Freiburg: Aschoff, Blechschmidt, Hauptstein, Hoffmann, Jahn, Kapfhammer, Keller, Nißle, Rehn;

in München: Borger, Bragard, Brünings, Eymer, Kißkalt, Lexer, Magnus, Fr. v. Müller, v. Pfaundler, Schittenhelm, Straub, Stumpf.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. A. Ruete für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Albus für wertvolle Anregungen ergebenst zu danken.

Hans-Werner Stietzel.